

Discus İntervertebralis: Değişen Fonksiyonel Özellikler (III)

Atıf Aydınlioğlu

Özet: İntervertebral diskler yaş ve travmanın etkisi ile değişikliklere uğrar ve bazı rejeneratif özelliklere sahiptir. Bu bölümde discus intervertebralisler'in hidrostatik, mekanik ve rejeneratif özellikleri ilgili literatür ışığında gözden geçirildi.

Anahtar Kelime: *Discus intervertebralis*

Discus intervertebralis (DİV)ler homojen ve statik bir yapı olarak düşünülmemelidir. Diskler heterojen bir kompozisyona sahip olup ağırlık uygulamalarına karşı dinamik olarak cevap verirler. Son yıllarda yapılan çalışmalar DİV'lerin yaş ve travmanın etkisi ile değişikliklere uğradığını göstermiştir. Disk içinde meydana gelen bu değişiklikler dikkate değer biçimde columna vertebralis'in hareketlerini etkiler. Ayrıca disklerin inaktif bir yapı olmayıp bazı rejeneratif özelliklere sahip olduğu anlaşılmıştır. Discus intervertebralis yaralanma durumunda kendi kendini tamir ederek bütünlüğünü muhafaza edebilir (1-6).

DEĞİŞEN FONKSİYONEL ÖZELLİKLER

Genel olarak, DİV'lerin fonksiyonu deforme olabilen intervertebral mesafenin muhafazasıdır. DİV'ler vertebral kolonun fleksibilitelerini kolaylaştırırken, kompresif kuvvetlere karşı aynı anda " emici (*şok absorban*) etki " gösterirler (7-11). DİV ler fleksibil olup kalınlıkları vertebralar arasındaki hareketin genişliğini tayin eder ve lokomotor sistemin hareketini arttırarak intervertebral mesafenin devamlılığını sağlarlar. Gerçekte fibröz doku kendisi gerilebilir ve hareketlerin meydana gelmesine izin verirse de kompresif kuvvetlere karşı zayıftır (1).

Disk içinde bulunan bir " hidrolik zon " kompresif kuvvetlere mukavemet eder. Bu esnada zonun volümü sabit kalmakta ve buraya uygulanan basınç fibröz duvarlara doğru dağıtılmaktadır (12). Vertebralar arasındaki artikular tripod (3 eklem) ağırlık taşıma ile birlikte yer değiştirmeye de mani olur. Vertebra gövdeleri ise en çok zorlamaya maruz kalan oluşumlardır. Vertebra gövdelerinden sonra disk'in fibröz yapıları 3 yönden gelen strese, gerilmeye, kompresyona, torsiyon ve yırtılmaya karşı oryantasyon gösterirler (1).

Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fak. Anatomi Anabilim Dalı, Van

Yazışma Adresi: Yrd. Doç.Dr. Atıf AYDINLIOĞLU

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi ABD, Van

Yapılan çalışmalarda nucleus pulposus (NP)'un pozisyonu ve hareket eksenini ile ilgili bölgesel varyasyonlar incelenmiş ve diskin vertebra gövdesine göre nisbi yüksekliği araştırılmıştır. Buna göre servikal bölgede NP geriye doğru hafifçe yer değiştirmiş olup hareket eksenini vertikal yönde nukleus'dan geçer. Bu bölgede diskin yüksekliği vertebra yüksekliğinin 2/5'i kadardır. Diskin transvers uzunluğu ise vertebra gövdesi uzunluğundan daha kısadır. Çünkü burada servikal bölge için spesifik olan *uncovertebral eklem (Luschka eklemi)* bulunur. Torakal bölgede nukleus'un pozisyonu servikal bölge gibidir, fakat hareket eksenini nukleus'un önünden geçer. Bu sebeple ön kısım kompresyona maruz kalır. Disk yüksekliği ise vertebranın 1/5'i kadardır. Lumbal bölgede NP'un boyca büyüklüğü artmıştır. Bu bölgede hareket eksenini yeniden nukleus'dan geçer ve diskin yüksekliği vertebranın 1/3'ü kadardır (13). Transvers kesitlerde tüm lumbal diskler (L₁-L₄) benzer görünüme sahiptir. Sağlıklı gençlerde hemen hemen oval şekilde, arka kenarları ise düz veya hafif konkav'dır. Yaşlılarda ise arka kenarı muhtemelen yaşlılığa bağlı dejeneratif değişiklikler sonucu kavis şeklinde olabilmektedir (14). Lumbosakral disk (L₅-S₁) ise dorsalde lineer veya hafif arkaya doğru konveks bir yapı gösterir. Bu bölgesel varyasyonlar fonksiyon yönünden maksada uygundur. Örneğin lumbal bölgede hareket ekseninin NP'dan geçmesi ekstensiyon (retrofleksiyon) ve fleksiyon hareketlerini kolaylaştırır. Torakal bölgede hareket eksenini NP'un önünden geçmektedir. Bu bölgede fleksiyon/retrofleksiyon hareketleri sınırlı, lateral ve rotasyon hareketleri ise belirgindir. Hareket ekseninin pozisyonuna ilaveten faset eklemler'in (art. zygapophysialis) şekli ve oryantasyonu da hareketin tipini ve genişliğini belirleyici etkiye sahiptir (15).

Strüktürel elementlerin fonksiyonel ilişkileri

Ultrastrüktürel seviyede NP, anulus fibrosus (AF) ve hyalin kırıldak fibriller sistemleri ile beraber “kapalı bir sistem” gibi kabul edilebilir. Bu sistemin yerçekimi ve torsiyona karşı tampon vazifesi gördüğü ileri sürülmüştür (3,16,17). Ayrıca bu sistem vertebral kolondan geçmekte olan kuvvetlere karşı da “şok absorban” olarak fonksiyon görür (18). Vertebral kolon üzerine vertikal istikamette gelen basınç, DİV’in kompresyonu ile sonuçlanır. Neticede sıvıya benzer NP deforme olur ve kendisini çevreleyen AF’ya doğru radial olarak genişler. AF’un duvarları da dışa doğru genişleme gösterir. Bu ise DİV için, ağırlığın absorbe edilmesi açısından önemlidir (19-21). Diskler yük altında bulunmadığı zaman NP’daki basınç her yaşta azdır (22). Lamellerin kollagen liflerinin ard arda sirküler, longitudinal ve oblik olarak dizilmesi AF duvarının genişlemesini kolaylaştırır. Bu duruma elastik liflerin ekspansiyonu da iştirak eder. Servikal omurganın eğilmesiyle, AF’un bir tarafı gerilirken diğer tarafında kompresyon, yani horizontal planda protrüzyon meydana gelir (23).

Vertikal ve oblik oryantasyon gösteren kollagen lifler ile elastik liflerin hareketleri AF’un bir yarımının kompresyonu veya gerilmesi olayını kolaylaştırırlar. Böylece elastik lifler AF’un “artikular ve şok absorbsiyon” mekanizmasında çok önemli rol oynarlar. Önceleri, DİV’in kompresif deformasyonunu belirlemede NP’un major bir mekaniksel role sahip olduğu düşünülmüştü. Ancak daha sonra yapılan eksperimental çalışmalar asıl ağırlığı taşıyan yapının AF olduğunu göstermiştir. Anulus fibrosus, NP parsiyal veya tamamen çıkarıldığı zaman bile bu fonksiyonu görebilir (24). Diskin yeniden tabii vaziyetine dönmesi olayında anular liflerin ekstensiyon ve kontraksiyonu etkili olup sıvı akışına bağlı değildir. Çünkü, iyileşme anular liflerindeki depolanmış enerjiyle meydana gelmektedir (25). Bununla birlikte bu olayda sıvı akışının etkili olduğu görüşü de savunulmaktadır (26). Diskin tabii haline dönmesi ve relaksasyonu bölgesel varyasyonlar gösterir. T₁₀₋₁₁ ve L₁₋₂ arasında iyileşme hızı yavaştır. Bu seviyelerin üstünde ve altında ise iyileşme hızı artmaktadır. Çünkü disk içindeki su miktarı relatif olarak sabittir ve T₁₀₋₁₁ seviyesinin üstünde torasik disklerin visköz natürü lumbal disklere göre daha fazladır. Ayrıca proteoglikan miktarları da farklıdır (27).

Hydrostatik Özellikler

NP proteoglikanlarının *su tutma özelliği* mevcuttur. Proteoglikanın bu fonksiyonu yapısında bulunan ve bir glikozaminoglikan olan

kondroitin sülfatın “polar hidroksil” grubları sayesinde olmaktadır. Böylece NP, yaşa da bağlı olarak, ağırlığının %70-90 arasında su ihtiva etmektedir (1). DİV’lerin etkili bir şekilde fonksiyon görmesi büyük ölçüde NP’un elastikiyetine bağlı olup bu durum su tutma özelliği ile yakından ilgilidir. Su iki şekilde disk içinde muhafaza edilmektedir: 1- Moleküllerin etkisiyle oluşan osmotik basınç ve 2- Proteoglikan yapısındaki jelatinöz maddenin etkisiyle meydana gelen emme basıncı. NP’un hidrasyonu osmotik basınçtan ziyade emme basıncının etkisiyle devam ettirilir (28).

Mekaniksel Reaksiyonlar

Mekaniksel olarak DİV viskoelastik bir yapı olarak düşünülebilir ve bütünlüğü bozulmadan ağırlıklara büyük ölçüde dayanabilir. Yapılan çalışmalarda AF’un gerilme kuvveti 15-50 kg/cm², vertebra gövdesi ise 8-10 kg/cm² arasında bulunmuştur (11). Diskin son tabakasında yani disk ile vertebra gövdesinin birleştiği bölümde gerilmede yetersizlik vardır. Vertebral gövdesinin kompresyon kuvveti servikal bölgede 3.000 N ve lumbal bölgede 5.000 N dir. Torakal vertebralar da 1.900-15.700 N olup üst seviyeden alt seviyeye doğru artış gösterir. Longitudinal ligamentlerin gerilme kuvveti yaklaşık 200 kg/cm²dir. Bu kuvvet disk rüptürüne karşı önemli bir rezistans temin eder. Disk rüptür olmadan önce 20 kg/cm²lik kompresif kuvvetlere karşı koyabilir (29). Disk kuvvetinin vertebra gövdesinin kuvvetinden daha büyük olması nedeniyle, vertebral fraktürler disk rüptürü olmaksızın meydana gelir. Eğer üçlü artikülasyon bozulmamış ise diskin torsiyonal kuvveti 40 kg/cm²dir. İzole disk test edildiği zaman bu kuvvet 21 kg/cm² dir (30).

DİV bir çok elastik ve semielastik sistemlere benzeyen mekaniksel özelliklere sahiptir. Bu özelliklerin bilinmesi disk hasarının mekanizmasının anlaşılması açısından önemlidir. Örneğin, elastik sınırına ulaşmak için disk’e statik yükleme uygulanır ve sonra dinamik yükleme ilave edilirse yüksek pikli vibrasyonlar meydana gelmekte, sonuçta AF sınırını veya kemiğe tutunma bölgesini geçerek disk hasarı oluşmaktadır. Yük taşıyan bir şahısta disk basıncı alt torasik ve lumbal bölgelerde daha az olup bu durum karın kaslarının kontraksiyonuna bağlıdır. Spesifik şartlarda disk basıncında artışlar bulunmuştur. Örneğin; öksürme esnasında %40, ağırlık taşıma sırasında %50, gövdenin rotasyonunda %40, merdiven tırmanmada %40 ve yavaş yürüyüşte %15. İntradiskal basınç artışı diskal sıvı transportu ve beslenme açısından önem taşır (26,31). Sürekli fleksiyonda, lumbal

segmente ağırlık uygulanması durumunda DİVde sıvı kaybı ve buna bağlı disk ağırlığında azalma meydana gelir (31). Böylece, lumbal fleksiyon gerektiren oturma pozisyonunda, dik postüre göre daha çok sıvı sıkıştırılır. Bu etki özellikle NP'da dikkati çeker. Bu tür fleksiyon postürlerinde lumbal disklerin beslenmesine yardım etmek için fazla miktarda sıvı akışı olmaktadır. Postür, sıvı akışı ve disk beslenmesi arasındaki bu ilişki bazı toplumların disk dejenerasyon insidansını açıklar. Örneğin habitual olarak fleksiyon ve çömelmeye postürlerini benimsemiş toplumlarda disk dejenerasyonu insidansı düşüktür (32).

Değişen Mekaniksel özellikler

Yaşla birlikte faset eklemlerle (art. zygapophysialis) alâkalı olarak DİV'lerin biomekanik cevapları da değişir. Disk mesafesi daralırken faset eklemlerin kontakt alanı fazlalaşır. Disk mesafesinde azalma DİV'lerin incelmeye bağlanmıştır (33). Ayrıca disk yaşlanma ile birlikte vertebra gövdesinin içine doğru adeta batar (4). Osteoporoz ise diğer bir sebep olarak düşünülmüştür (34). DİV'lerde yaşla birlikte görülen değişiklikler çoğunlukla stres ve gerilmenin fazla olduğu servikal ve torakolumbal bölgelerde görülmüştür. Bu seviyelerde daha çok posterior vertebral kolondaki "osteofitik" değişiklikler de birlikte bulunur. Bu değişiklikler ise lokal olarak diskin biomekanik etkiler. Değişen biomekanik vertebral tripodda (3'lü eklem) asimetrik hareketlere neden olur. Sonuçta disk dejenerasyonu hızlanır ve hatta tüm vertebral kolonu da etkiler (35).

Tamir ve Rejenerasyon

Minor travmatik şartlarda diskin tamir olayında 2 komponent etkilidir. Birincisi pasif komponent, "kendi kendine iyileşme" olup bu unsur iyice incelenmiştir. DİV'de küçük bir defekt meydana geldiğinde bu bölge nukleus materyali ile kapatılarak skar ve fibröz doku formasyonu ile tamir olayı gerçekleşmektedir. Tamir olayı nedeniyle disk herniasyonundan sonra disk yüksekliğinde azalma minimaldir. Çünkü protrüzyon gösteren nukleus materyali defekt kanalına girerek süratle tamir süreci başlar ve böylece disk volümünde azalma küçük miktarlarda kalır (24). Tamir olayında ikinci olarak etkili olan "aktif komponent" ise normal yara iyileşmesi sürecidir ve pasif komponentten sonra görülür. Kartilajinoz dokuda proteoglikanların agregasyon göstermesi muhtemelen iyileşme belirtileridir. Çünkü osteoartrit ve dejeneratif disk hastalıklarında proteoglikanlarda azalma vardır (36). DİV içinde, *kollagenaz*, *jelatinaz* ve *elastaz* enzimleri

bulunur. Bu enzimler ekstrasellüler makromoleküler matriksi azaltırlar. Bununla birlikte normalde enzim aktivitesinin görüldüğü alanlarda ortaya çıkan "inhibitörler" bu olaya mani olur. Buna rağmen bazı lokal alanlarda enzim aktivitesi devam edebilir ve sonuçta nekroz bölgelerinin gelişmesine sebep olurlar. Yaşın ilerlemesiyle tamir kabiliyetinde azalma olur. Bunun muhtemel sebebi ise NP ve AF da strüktürel ve biokimyasal değişikliklerin meydana gelmesidir (37).

Disklerin bazı rejeneratif özellikleri de bilinmektedir. AF ve NP arasında transisyonel zon (geçiş zonu) olarak isimlendirilen bir bölge bulunmaktadır. Bu bölge maksimum metabolik aktiviteye sahip bulunduğundan NP'un büyüme plağı olarak düşünülmüştür. Böylece fiziksel, kimyasal ve hormonal etkilere duyarlı olan bu bölgenin remodelizasyon fonksiyonu bulunmaktadır (38). NP'un hyalin kırıkta yüzeyine yakın bölgelerinde de bol miktarda hyalin materyal ve kırıkta hücreleri bulunmuştur. Bu ise bu bölgede yüksek sellüler aktivitenin varlığını gösterir. Gerçekte DİV'ler yaşam boyunca devamlı bir şekilde baskı ve etki altındadır. Bu yüzden fonksiyonun sürdürülmesi için disk içinde dekompozisyon ve rejenerasyon olaylarının mevcut olması gerekir. Böylece, yüksek sellüler aktivite gösteren böyle bir bölgenin bulunması rejenerasyon fonksiyonundan sorumlu tutulmuştur (5).

Rejenerasyon özellikle *kemonukleolizis* olayında klinik öneme sahiptir. Bu olay lumbal disk hastalıklarının tedavisinde "chymopapain" enjeksiyonu ile meydana getirilir (39). Chymopapain başlangıçta, 1941 yılında "papaya bitkisi"nin öz suyundan elde edildi. Chymopapain *in vivo* enjeksiyondan sonra proteoglikan granülleri ile interfibrillar matriks'in granuler materyalini sindirime uğrattır fakat kollagenöz materyale karşı inaktiftir (40). Hayvan deneylerinde DİV'e chymopapain enjeksiyonu ile 2 hafta içinde disk mesafesinde daralma yanında NP, AF ve hyalin kırıkta proteoglikanların ortadan kalktığı görülmüştür. Altı ay sonra ise DİV yüksekliği artar ve normal histolojik yapı yerine gelir. Proteoglikanların kimyasal yapısı ve fiziksel özellikleri deney hayvanlarında ve insanlarda birbirine benzer bulunmuştur. Bu durum gösterir ki, chymopapain enjeksiyonunu takip eden devrede DİV mesafesinin restorasyonunda, fibröz kırıkta ziyade, NP proteoglikanlarının replasmanı etkili olmaktadır (41).

Kemonukleolizis'e bir alternatif ise cerrahi olarak NP'un çıkarılmasıdır. Hayvanlarda böyle

bir eksizyon uygulandığında disk mesafesi volümünde azalma, proteoglikan sentezinde düşme, proteoglikan aggregasyonunun görülmeyişi, fibrozis, irreversibl disk mesafesi daralması ve osteofit formasyonu görülmüştür (36,42,43). Rejenerasyon olayında kemonukleolizis ve cerrahi eksizyonunun etkileri araştırmaya açık bir konu olarak önemini korumaktadır (44-46).

Intervertebral disc: Part 3. Altered functional properties

Abstract: The intervertebral disc undergoes changes with age and trauma and has some regenerative properties. In this review article, the hydrostatic, mechanical and regenerative properties of the intervertebral discs are being reviewed in the light of related literature.

Key word: The intervertebral disc

Kaynaklar

- Humzah MD, Soames RW: Human intervertebral disc: Structure and function. Anatomical Record 220: 337-356, 1988
- Arıncı K, Elhan A: Anatomi 1. Cilt, 1995. Güneş Kitabevi, Ankara, s:107.
- Hashizume H: Three dimensional architecture and development of lumbar intervertebral disc. Acta Med Okayama, 34:301-314, 1980
- Twomey L, Taylor J: Age changes in lumbar intervertebral disc. Acta Orthop. Scand. 56: 496-499, 1985
- Oda J, Tanaka H, Tsuzuki N: Intervertebral disc changes with aging of human cervical vertebra from the neonate to the eighties. Spine 13: 1205-1211, 1988
- Amonoo-Kuofi HS: Morphometric changes in the heights and anteroposterior diameters of the lumbar intervertebral discs with age. J Anat. 175: 159-168, 1991
- Smith JW, Walmsley R: Experimental incision of the IVD. J Bone Joint Surg. 33B: 612-625, 1951
- Hansen H: A pathologico-anatomical study on disc degeneration in dog. Acta Orthop Scand. Suppl., 1:1-117, 1952
- Walmsley R: The development and growth of the intervertebral disc. Edin Med J. 60:341-363, 1953
- De Palma AF, Rothman RH: The Intervertebral Disc. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1970, pp.26-30.
- Rabischong P, Louis R, Vegraud J, Massacre C: The intervertebral disc. Anat Clin. 1:55-64, 1978
- Van den Hooff A: Histological age changes in the annulus fibrosus of the human intervertebral disc. Gerontologia, 9: 136-149, 1964
- Kapandji IA: The Physiology of the Joints, Vol. 3. Churchill-Livingston, Edinburgh, 1984
- Dorwart RH, Genant HK: Anatomy of the lumbosacral spine: Symposium on CT of the lumbar spine. Radiol. Clin North Am. 21: 201-220, 1983
- Sances A, Myklebust JB, Maiman DJ, Larson SJ, Cusick V, Jodat V: The biomechanics of spinal injuries. CRC Crit Rev Biomed Eng. 11: 1-76, 1984
- Inoue H: Three dimensional observations of collagen framework of intervertebral disc in rats, dogs and humans. Arch Histol Jpn. 36: 39-56, 1973
- Takeda T: Three dimensional observations of collagen framework of human lumbar disc. J Jpn Orthop Assoc. 49: 47-75, 1975
- Broberg KB, von Essen HO: Modeling of IVD. Spine, 5: 155-167, 1980
- Lin H, Liu Y, Adams K: Mechanical response of the lumbar intervertebral joint under physiological (complex) loading. J. Bone Joint Surg. 60A: 41-55 1978
- Shah J, Hampson W, Jayson M: The distribution of surface strain in the cadavric lumbar spine. J Bone Joint Surg. 60B: 246-251, 1978
- Reuber M, Schultz A, Denis F, Spencer D: Bulging of lumbar intervertebral discs. J Biomech. Eng. 104: 187-192, 1982
- Nachemson A: Lumbar intradiscal pressure. Experimental studies on postmortem material. Acta Orthop. Scand. Suppl., 43:1-104, 1960
- White A, Panjabi M: Clinical Biomechanics of the Spine. Philadelphia, Lippincott, 1978
- Markolf K, Morris J: The structural components of the intervertebral discs. J Bone Joint Surg. 56A: 675-687, 1974
- Koeller W, Funke F, Hartman F: Biomechanical behaviour of human IVD subjected to long lasting axial loading. Biorheology, 21:675-686, 1984
- Kraemer J, Kolditz D, Gowin R: Water and electrolyte content of human IVD under variable load. Spine, 10: 69-71, 1985
- Koeller W, Muir W, Hartman F: Biomechanical properties of human IVD subjected to axial dynamic compression. A comparison of lumbar and thoracic discs. Spine, 9: 725-733, 1984
- Hendry N: The hydration of the nucleus pulposus and its relation to intervertebral disc derangement. J Bone Joint Surg. 40B: 132-144, 1958
- Virgin WJ: Experimental investigation into the physical properties of the intervertebral discs. J Bone Joint Surg. 33B:607-611, 1951
- Farfan HF, Cossette JW, Robertson G.H. GH, Wells RV, Kaus H: The effects of torsion of the lumbar intervertebral joints: The role of torsion in the production of disc degeneration. J Bone Joint Surg. 52A: 468-497, 1970
- Adams MA, Hutton WC: The effect of posture on the fluid content of the lumbar IVD. Spine ,8(6): 665-671, 1983

32. Fahrni WH, Trueman GE: Comparative radiological studies of the spines of a primitive population with North Americans and North Europeans. *J bone Joint Surg.* 47B: 552-555, 1965
33. Vernon-Roberts B, Pirie CJ: Degenerative changes in the IVD of the lumbar spine and their sequalea. *Rheum Rehabil.* 16: 13-21, 1977
34. Eriksen MF: Some aspects of aging in the lumbar spine. *Am J Phys Anthrop* 45: 575-580, 1975
35. Kazarian L: Injuries to the human spinal column: Biomechanics and injury classification. *Exerc Sport Sci Rev.* 9: 297-352, 1981
36. Lipson SJ, Muir H: Vertebral osteophyte formation in experimental intervertebral disc degeneration. Morphological and proteoglikan changes over time. *Arthritis Rheum.* 23: 319-324, 1980
37. Sedowofica KA, Tomlinson IW, Weiss JB, Hilton RC, Jayson MIV: Collagenolytic enzyme systems in human IVD: Their controlmechanisms and their possible role in the initiation of biochemical failure. *Spine,* 7: 213-222, 1982
38. Taylor TKF, Ghosh P, Bushell GR: The contribution of the intervertebral disc to the scoliotic deformity. *Clin Orthop.* 156: 79-90, 1981
39. Shields CB, Arpin EJ: Update on chymopapain. *Neurol Clin.* 3: 393-403, 1985
40. Postachini F, Bellocci M, McCulloch JA: The in vivo effect of chymopapain on IVD hernia (an ultrastructural study). *Ital J Orthop Traumatol.* 10: 385-391, 1984
41. Bradford DS, Cooper KM, Oegema TR: Chymopapain chemonucleolysis and nucleus pulposus regeneration. *J Bone and Joint Surg.* 65A: 1220-1230,1983
42. Adams LM: Experimentally induced osteophyte formation in lumbar vertebrae of the rat. *J Anat.* 129: 875-876, 1979
43. Lipson SJ, Muir H: Experimental intervertebral disc degeneration; morphological and proteoglycan changes over time. *Arthritis Rheum.* 24: 12-21, 1981
44. Tibrewal SB, Prearcy MJ: Lumbar intervertebral disc heights in normal subjects and patients with disc herniation. *Spine,* 10: 452-454, 1985.
45. Nordly EJ, Wright PH: Efficacy of chymopapain in chemonucleolysis: A review. *Spine,* 19:2578-2583, 1994.
46. Chapman MP: Degenerative disorders of the lumbar and thoracic Spine. In: Principles of orthopaedic practice. Edited by Dee R, Hurst LC, Gruber MA, Kottmeier SA. New York, McGraw-Hill Comp. 1997, pp:1331,1332.